Aus dem Institut für Anästhesiologie (Vorstand: Professor Dr. K.H. Weis)
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Professor Dr. E. Kern)
und der Neurologischen Klinik (Direktor: Professor Dr. H.G. Mertens)
der Universität Würzburg

DIE WIRKUNG VON TETANUSANTITOXIN BEIM EXPERIMENTELL ERZEUGTEN TETANUS AN KANINCHEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ulrich Prentner
aus Sulzbach/Main in Unterfranken

Würzburg, den 11. Februar 1980

Aus dem Institut für Anästhesiologie (Vorstand: Professor Dr. K.H. Weis)
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Professor Dr. E. Kern)
und der Neurologischen Klinik (Direktor: Professor Dr. H.G. Mertens)
der Universität Würzburg

DIE WIRKUNG VON TETANUSANTITOXIN BEIM EXPERIMENTELL ERZEUGTEN TETANUS AN KANINCHEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ulrich Prentner
aus Sulzbach/Main in Unterfranken

Würzburg, den 11. Februar 1980

Referent:	*Professor Dr. med. K. Eyrich*
Korreferent:	*Professor Dr. med. E. Kern*
Dekan:	*Professor Dr. med. K.-H. Wulf*

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Mai 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern

Leo und Beatrix Prentner

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0083

G l i e d e r u n g

A) Einführung

B) Untersuchungen

1. Allgemeine Methodik

1.1 Rasse, Menge
1.2 Toxinberechnung
1.3 Antitoxinberechnung
1.4 Vorversuche und Klinik
1.5 Versuchsdurchführung

2. Elektromyographie (EMG)

2.1 Voraussetzungen für EMG
2.2 Durchführung der Versuche

3. Ergebnisse

3.1 Nur Antitoxin
3.2 Nur Toxin
3.3 Antitoxingabe nach Toxingabe 0 - 18 Std.
3.4 " " " 18 - 24 Std.
3.5 " " " 26 Std.
3.6 " " " 28 Std.
3.7 " " " 36 - 44 Std.
3.8 Höhere Antitoxingabe, i.m.-Gaben
3.9 Vergleich Klinik/EMG

C) Diskussion

1. Wirkungsweise, Wirkungsort und Wirkungsdauer von Tetanustoxin im Körper

2. Klinische Erfahrungen

3. Eigene Ergebnisse

D) Zusammenfassung

E) Tabellen

F) Literaturverzeichnis

A) Einführung

Am 4. Dezember 1890 berichteten Behring und Kitasato (6) "über das Zustandekommen der Diphterie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren". Hierbei stellten sie fest:

"1. Das Blut des tetanusimmunen Kaninchen besitzt tetanusgiftzerstörende Eigenschaften.
2. Diese Eigenschaften sind auch im extravasculären Blut und in dem daraus gewonnenen zellfreien Serum nachweisbar.
3. Diese Eigenschaften sind so dauerhafter Natur, daß sie auch im Organismus anderer Thiere wirksam bleiben, so daß man imstande ist, durch die Blut- bzw. Serumtransfusion hervorragende therapeutische Wirkungen zu erzielen.
4. Die tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften fehlen im Blut solcher Thiere, die gegen Tetanus nicht immun sind, und wenn man das Tetanusgift nicht immunen Thieren einverleibt hat, so lässt sich dasselbe auch noch nach dem Tode der Thiere im Blut und in sonstigen Körperflüssigkeiten nachweisen."

Zum ersten Mal wurde hier die Wirkung von Tetanusantitoxin als spezifisches Antidot gegen die Wirkungen des Tetanustoxins beschrieben. Jetzt erst konnte versucht werden, diese Erkrankung anzugehen. Eine Erkrankung, die schon Hippokrates bekannt war, von Aretaios beschrieben wurde (101), die Jahrhunderte lang vom Arzt nur mit Resignation beobachtet werden konnte und deren Erreger "Clostridium Tetani" 1884 von Nicolaier entdeckt worden war (61, 76) und von Kitasato 1889 (43) in Reinkultur gezüchtet werden konnte. Zu Beginn des ersten Weltkrieges war es Behring dann gelungen (75), eine Schutzimpfung für die tetanusgefährdeten Soldaten zu entwickeln und einzusetzen, was vielen das Leben rettete.

Kümmell (50) berichtet 1915 von der hervorragenden Wirkung des prophylaktisch gegebenen Antitoxins, zeigt aber gleichzeitig schon, daß "die Wirkung des Antitoxin auf den einmal ausgebrochenen Tetanus eine geringe" ist.

Seither konnte die Effektivität dieses Antitoxins in der Prophylaxe des Wundstarrkrampfes vielfach bestätigt werden. 1927 wird die absolute Wirksamkeit des Vorgehens erstmals in Zweifel gezogen (Wolff, Eisner und Jahr (102)). 1962 brachte Bianchi (7) eine Zusammenstellung von 5.057 Fällen aus 60 Jahren, bei denen die spezifische Serumprophylaxe des Tetanus mit Tetanusantitoxin einen Ausbruch der Krankheit nicht verhindert hatte. Von einer absolut erfolgreichen Wirkung der passiven Immunisierung gegen Tetanus konnte seit dieser Publikation keine Rede mehr sein.

Im von Bianchi untersuchten Zeitraum wurden die damals üblichen tierischen Antitoxine - besonders die vom Pferd, Rind und Hammel erreichten klinische Bedeutung - verwendet. Diese Tetanusantitoxine hatten Nebenwirkungen, die von juckenden Exanthemen, Schleimhautschwellungen und Erstickungsanfällen bis zum tödlichen Schock reichten. Ehalt berichtet noch 1969 aus der Steiermark, wo es nach Tetanusantitoxin-Injektionen bei vier Kindern zum tödlichen Schock gekommen war, weshalb dort seither bei Kindern unter 12 Jahren die Schutzimpfung mit tierischen Seren unterblieb. In England, wo 30 % der Bevölkerung Pferdeserum erhalten hatten, war die Gefahr an Tetanus zu erkranken wesentlich geringer als die, an einem anaphylaktischen Schock zu sterben (77).

Von den tierischen Seren war außerdem bekannt, daß sie nur relativ kurzfristig im Patientenserum verweilten (7); nach der klassischen Injektion von 1.500 IE Antitoxin etwa 1 - 2 Wochen, bei Bianchi nach der Injektion von 3.000 IE 10 - 14 Tage (7). Unter Umständen aber, besonders bei wiederholter Antitoxingabe, besteht nur wenige Tage lang ein ausreichender Schutztiter. Hierbei spielen spezifische Antikörper gegen das Tetanusantitoxin eine entscheidende Rolle (26). Heterologes, tierisches Antitoxin wird in der Bundesrepublik Deutschland nicht mehr verwendet, obwohl es von der 4. Internationalen Tetanuskonferenz 1975 in Dakar noch empfohlen wurde (9).

In der Bundesrepublik Deutschland wird heute die Impfung mit homologem menschlichen Tetanusantitoxin durchgeführt. Dieses Verfahren wurde 1958 von schwedischen Autoren eingeführt (Gullbring 1958, Lundström und Ramgren 1958 (28, 54)).

Zwei wesentliche Vorteile werden damit erzielt:

1. Ausschaltung von anaphylaktischen Reaktionen - insbesondere der Serumkrankheit.

2. Erhaltung eines über längere Zeit erhöhten Antitoxinspiegels im Blut (85).

Die Angaben über seine Halbwertzeit schwanken zwischen mindestens 2 - 3 Wochen und normalerweise 4 - 5 Wochen (2, 3, 17, 73, 81). Shirkey (78) fand nach 14 Wochen mit 0,01 IE/ml noch einen ausreichenden Schutztiter im Serum.

Bezüglich der Fähigkeit, Tetanustoxin zu binden, ist heterogenes (tierisches) und homologes (humanes) Tetanusantitoxin grundsätzlich als ebenbürtig anzusehen (Mc Craken, Smith, Stirnemann, Rubbo, Suri, Skudder, Mc Carrol (19, 71, 79, 80, 84)).

Heterogenes Antitoxin muß allerdings um ein Vielfaches höher dosiert werden, mindestens im Verhältnis 10 : 1 (Krasemann, Schneider (46)). Patel, Mehta und Goodluck berichteten 1965 von ihren therapeutischen Erfahrungen mit indischem Patientengut, bei dem sie bis zu 240.000 IE eingesetzt hatten (62). Obwohl die Hoffnung bestand, mit dem homologen menschlichen Antitoxin eine sichere Tetanusprophylaxe durchzuführen, waren auch nach prophylaktischen Gaben humanen Tetanusantitoxins anläßlich einer Verletzung Versager beobachtet worden (Eyrich (II)).

Wie die oben erwähnten Untersuchungen zeigten, ist die Wirkung des Tetanusantitoxins zeitlich begrenzt. Dies mag daran liegen, daß das Antitoxinmolekül erheblich größer ist als das Toxinmolekül, so daß die Zellmembran eine unüberwindliche Barriere darstellt. Eine von der Therapie her erstrebenswerte Neutralisation des Toxins ist daher nur im fließenden Blut oder im Gewebe nach Diffusion des Antitoxins, z. B. in die Umgebung einer Eintrittspforte, möglich (Weisschedel 1956, Webster und Laurence 1963, Bedjanic und Banic 1963 (5, 91, 95)). Dabei besteht eine Zeit-Dosisrelation. Wird im Tierversuch eine bestimmte Toxinmenge gegeben, so kann der Ausbruch eines Wundstarrkrampfes durch Tetanusantitoxin verhindert werden, wenn entweder Antitoxin in einem gewissen, zeitlich begrenzten Abstand vor dem Toxin gegeben wurde oder wenn Toxin und Antitoxin gleichzeitig zugeführt werden. Wird Antitoxin erst nach Toxin gegeben, so besteht die Hypothese, daß es von der Dosis und der inzwischen verstrichenen Zeit abhängt, ob die Erkrankung verhütet werden kann. Die Dosis sollte um so höher sein, je länger das Zeitintervall ist. Ab einem gewissen Zeitpunkt jedoch können auch höchste Antitoxingaben die Erkrankung nicht mehr verhindern.

Aus diesen hypothetischen Gedanken ergab sich folgende Fragestellung,

1. ob und wie lange nach intravenöser Gabe von Tetanustoxin eine Antitoxingabe einen Tetanus verhindern kann,

2. ob eine erhöhte Antitoxinmenge eine bessere Wirkung als eine geringere Dosis zeigt und

3. ob der Ablauf der Erkrankung durch Antitoxin im Sinne einer Mitigierung beeinflußt werden kann.

B) Untersuchungen

1. Methodik

1.1 Die Untersuchungen wurden an 156 Kaninchen der Rasse "weiße Neufundländer" durchgeführt. Ihr Durchschnittsgewicht lag bei 2.500 g, wobei sich der Gewichtsbereich von 1.375 g bis 3.965 g erstreckte. Die Kaninchen wurden teils in Einzelställen, teils zu zweit in einem Stall gehalten und mit Trockenfutter und Frischwasser ernährt.

1.2 Zur Durchführung der Versuche wurde Tetanustoxin und Antitoxin der Firma Immuno, Heidelberg, für die Kaninchen zur Verfügung gestellt. Bei der Berechnung der Tetanustoxinmenge stützten wir uns auf die Angaben des Herstellers, der für 1 ml des Tetanustesttoxins AWX 4001 (XT05) 1,2 DL beim Kaninchen anführte. Vorversuche (s. u.) ergaben, daß schon die Injektion von 0,5 DL Toxin zu einem manifesten Tetanus führte. Dies entsprach einer Toxinmenge von 0,416 ml / kg KG. Das Toxin wurde in 1 l Glucose-Lösung aufgelöst und kühl aufbewahrt.

1.3 Die Menge Antitoxin errechnete sich dadurch, daß 0,2 I.E. Antitoxin / kg KG 0,5 DL Toxin neutralisieren. Der Inhalt der Packung von 1 ml Antitoxin entsprach 10 I.E. Mit 49 ml NaCl verdünnt, entsprach dann 1 ml der Antitoxin-NaCl-Mischung 0,2 I.E., d. h. es wurde 1 ml Mischung / kg KG injiziert.

1.4 Vorversuche wurden an 22 Kaninchen durchgeführt. Zum einen, um die Toxinmenge standardisieren zu können und zum anderen, um klinische und elektromyographische Erfahrungen über den Tetanus beim Kaninchen sammeln zu können. Hierzu wurde den

Tieren die standardisierte Menge von 0,5 DL / kg KG Tetanustoxin in eine Ohrvene injiziert. Dies führte regelmäßig zum Tetanus. Klinisch begann dieser mit Muskelrigidität, die später in generalisierte Krämpfe überging. Es trat eine starke Überstreckung des Hinterkopfes und ein schüttelfrostartiges Zittern auf, die Hinterläufe wurden steif, die Vorderläufe wurden kraftlos, so daß sich die Kaninchen meist nur noch mit den Spitzen der Hinterläufe vorwärts bewegen konnten. Häufig waren die Tiere kotverschmiert. Der Urin wurde dunkelgelb, trüb und übelriechend. Es traten auch eitrige Entzündungen der Atemwege auf. Eine erhöhte Schreckhaftigkeit vor Licht- und Lärmreizen war auffallend. Der Tod trat schließlich nach durchschnittlich 80 - 120 Stunden ein.

1.5 Zur Durchführung der weiteren Versuche erhielten nun Gruppen von jeweils meist 5 Tieren in unterschiedlichen Zeitabständen 0,2 I.E. Tetanusantitoxin / kg KG intravenös an anderer Stelle als das Toxin injiziert. Wir begannen zunächst mit der gleichzeitigen Gabe von Toxin und Antitoxin. Später wurden die Zeitintervalle zwischen Toxin und Antitoxingabe von Gruppe zu Gruppe vergrößert auf 3, 6, 12, 18, 22, 24, 26, 28, 30, 33, 36, 40 und 44 Stunden. Diese Tiere wurden mehrmals täglich beobachtet und auf klinische Tetanussymptomatik untersucht. Eine Stunde nach Gabe des Antitoxins wurde jedem Kaninchen 1 ml venöses Blut aus der vena saphena magna entnommen und eingefroren. Nach etwa 4 - 6 Tagen wurde Muskelgewebe vom Hinterlauf und von der Brustmuskulatur entnommen. Nach dem eingetretenen Exitus wurden histologische Leber- und Lungenpräparate angefertigt.

2. Elektromyographie (EMG)

2.1 Zur Verlaufsbeobachtung wurde neben der klinischen Symptomatik vor allem die Elektromyographie eingesetzt (40, 42, 53, 63, 87, 100). Dabei wurden die gleichen EMG-Kriterien verwendet, wie bei Untersuchungen von Tetanuspatienten, bei denen die elektromyographische Untersuchung schon im allerersten Beginn der Erkrankung und bei atypischer, eventuell nur lokaler Ausprägung der Symptomatik wesentlich dazu beitragen kann, die Verdachtsdiagnose zu sichern (67, 68).

Aufgrund der beim Tetanus gestörten spinalen Hemmung kommt es schon recht frühzeitig zu lang anhaltenden Entladungen motorischer Einheiten im EMG. Dieser Befund läßt sich auch in Muskeln nachweisen, die klinisch noch keine sichere Tonussteigerung aufweisen. Im Anfangsstadium einer Tetanuserkrankung ist am Menschen die elektromyographische Ableitung vom Massetermuskel am ergiebigsten. Verwendet werden konzentrische Nadelelektroden. Dabei wird meist eine, fast ständig vorhandene, leichte Aktivität motorischer Einheiten registriert, auch wenn der Patient versucht, bestmöglich zu entspannen (51, 67, 88). Wird der Masseterreflex ausgelöst, verdichtet sich diese spontane Aktivität für einige Sekunden erheblich (67, 88) (Abb. 1). Ebenso wird nach willkürlicher Innervation eine verstärkte, lang anhaltende spontane Aktivität motorischer Einheiten registriert.

Neben der Registrierung dieser spontanen Aktivität besteht eine weitere, diagnostisch verwertbare Möglichkeit in der Messung der Hemmphase, der sog. silent period (14, 51, 55, 64, 67, 68, 88). Diese kann beim Menschen gut am Massetermuskel (Abb. 2) oder auch am Biceps-Muskel (Abb. 3)

gemessen werden. Hierbei wird die Zeit nach der mechanischen Auslösung des entsprechenden Muskeleigenreflexes bis zum Wiedereinsetzen der elektromyographischen Aktivität gemessen. Beim Gesunden erfolgt die Messung unter ganz leichter aktiver Willkürinnervation. Die normalen Werte der silent period betragen für den Masseter 35 - 40 msec, für den Biceps 110 - 120 msec. Bei Patienten mit Tetanus sind diese Werte regelmäßig auf wenigstens die Hälfte verkürzt und oft fehlt in ausgeprägten Fällen die silent period sogar vollständig (vergl. Abb. 2, oberste Registrierung) (67, 68).

Eine besondere Genauigkeit bei der Registrierung und Messung läßt sich dadurch erreichen, daß ein Reflexhammer mit einem elektrischen Triggermechanismus für den Oscilloskopdurchlauf verwendet wird, wodurch mehrere Registrierungen übereinander projiziert werden können. Differentialdiagnostisch lassen sich mit dieser Methode besonders gut Dyskinesien (bedingt durch Überempfindlichkeit gegen Neuroleptika) oder Torsionsdystonien (bei Hirnstammerkrankungen) aufgrund der normalen silent period von einem Tetanus abgrenzen, ebenso eine Kieferklemme mechanischer oder entzündlicher Natur von einem beginnenden Trismus.

Mit Hilfe der elektromyographischen Untersuchungen lassen sich keine Aussagen über die Prognose eines beginnenden Tetanus machen, vor allem nicht, ob eine weitere Generalisierung zu erwarten ist. Werden Patienten mit schwerem Tetanus über längere Zeit relaxiert und beatmet, so treten gelegentlich Schwierigkeiten in der Beurteilung auf, ob der Tetanus abklingt (67). In einer solchen Situation kann die EMG-Untersuchung ebenfalls eine Information liefern: Um ein brauchbares Ergebnis zu erhalten, muß die Dosierung des relaxierenden Medikaments nur geringfügig

reduziert werden. Interessanterweise ist in diesem Stadium des aklingenden Tetanus die Dauer der silent period meistens wieder normal, obwohl noch spontane Aktivität motorischer Einheiten im Muskel zu registrieren sind. Die Ursache dafür ist nicht bekannt.

Diese hier skizzierten Erfahrungen beruhen auf den im Laufe der letzten Jahre durchgeführten elektromyographischen Untersuchungen an mehr als 40 Tetanuspatienten des Instituts für Anästhesiologie der Universität Würzburg.

2.2 Bei den elektromyographischen Untersuchungen an Kaninchen wurden die gleichen Kriterien angewendet wie bei Tetanuspatienten, und zwar die elektromyographische Registrierung der spontanen Aktivität motorischer Einheiten aus dem Muskel und die Messung der silent period.

Zu den EMG-Untersuchungen wurden die Tiere in Bauchlage mit zwei breiten Ledergurten auf einem dazu konstruierten Gestell festgebunden. Der vorher rasierte Hinterlauf wurde nach hinten weggestreckt und ebenfalls fixiert. Mit einer konzentrischen Nadelelektrode wurde aus dem Musculus Biceps femoris das Elektromyogramm abgeleitet und auf Magnetband registriert. Die Unterscheidung der kurz und stoßweise auftretenden willkürlichen Aktivität der Tiere und der beim ruhig liegenden Tier anhaltenden, gleichmäßigen, spontanen Tetanusaktivität motorischer Einheiten gelang nach einigen Vorversuchen sowohl mit gesunden als auch den Tieren, die nur Tetanustoxin erhalten hatten. Die Dichte dieser Aktivität wurde später anhand von Filmstreifen eingeteilt in 3 Grade: Leichte, mittlere und dichte Aktivität (Abb. 4).

Zur Registrierung der silent period wurde der Nervus ischiadicus mit zwei Stahlnadeln supramaximal elektrisch mit kurzen Einzelimpulsen gereizt und das EMG vom Bicepsmuskel mit der noch liegenden Nadelelektrode registriert. In einem Vorversuch wurden bei einigen gesunden Tieren durch leichte Schmerzreize aufgrund der Abwehrbewegungen Innervationsaktivitäten in diesem Muskel hervorgerufen und dann während der Registrierung dieser Aktivität die silent period ausgelöst. Bei den gesunden Tieren fand sich ein Normalwert der silent period von etwa 40 msec (Abb. 5). Im Ganzen wurden 79 Tiere elektromyographisch untersucht. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 20 Gruppen zu meist 5 Tieren. Alle Tiere hatten Tetanustoxin und Tetanusantitoxin in oben beschriebener Weise erhalten. Drei Gruppen wurde das Antitoxin i.m. verabreicht. Alle Tiere wurden elektromyographisch jeweils am Tage der Antitoxingabe oder am ersten und dritten Tag danach zur Kontrolle untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Die Tiere einer Kontrollgruppe, die nur Antitoxin erhielten, zeigten kein auffälliges Verhalten (Nr. 936, Tab. 23). Im EMG waren keine pathologischen Veränderungen sichtbar.

3.2 Tiere einer Kontrollgruppe, denen nur Toxin injiziert wurde, zeigten am 2. Tag nach der Injektion leichte spontane Aktivität, die sich am 3. Tag verdichtete. Am 4. Tag wurde diese Aktivität wieder geringer. Es fanden sich jetzt an einigen Stellen nicht mehr normale motorische Einheiten, sondern scharfe positive Wellen "sharp positive waves" und Fibrillationspotentiale, wie sie bei einer peripheren Schädigung des Motoneurons auftreten. Weiterhin erniedrigte sich die Höhe des motorischen Reizantwortpotentials.(s. Figur 7,8).

Die silent period betrug bei diesen Tieren durchschnittlich 20 msec und fehlte bei der zweiten Untersuchung bei einigen Tieren ganz (Nr. 909 - 930, bes. 926 und 927, Tab. 24). Alle Tiere starben nach 80 - 120 Stunden.

3.3 In der Gruppe von Versuchstieren mit einem Zwischenraum bis zu 18 Stunden zwischen Toxin- und Antitoxingabe war der elektromyographische Befund nicht verändert (Nr. 931 - 946, 952 - 956, Tab. 1 - 4). Klinisch zeigten die Tiere keine Anzeichen eines Tetanus.

3.4 In den drei Versuchsgruppen, bei denen die Zeitspanne zwischen Toxin und Antitoxingabe zwischen 18 und 24 Stunden betrug, ließen sich bei der Untersuchung 3 Tage nach Antitoxingabe leichte bis mittlere Spontanaktivitäten registrieren. Die silent period war auf 30 bis 20 msec verringert. Einige der Tiere starben nach 4 - 12 Tagen (Nr. 967 - 981, 947 - 951, Tab. 5 - 7).

3.5 Bei der Gruppe von Versuchstieren mit einer Zeitdifferenz von 26 Stunden zwischen Toxin- und Antitoxingabe fand sich bereits bei der ersten EMG-Untersuchung, unmittelbar nach der Antitoxingabe eine leichte Daueraktivität und eine verzögerte silent period. Diese Tiere waren zum Zeitpunkt der Antitoxingabe manifest am Tetanus erkrankt. Drei Tage später zeigten die Tiere ausgeprägte Spontanaktivität, die silent period lag bei 10 - 20 msec. Die Tetanuserkrankung hatte also, trotz der Antitoxingabe, erheblich zugenommen. Ein Tier starb nach 10 Tagen (Nr. 982 - 986, Tab. 9).

3.6 In der Gruppe mit einer Zeitdifferenz von 28 Stunden zwischen Toxin-und Antitoxingabe bestand schon am Tag der Antitoxingabe im EMG eine mittelgradige bis starke Daueraktivität, die silent period war nicht mehr meßbar. Der Tetanus war somit manifest. Bei der Untersuchung drei Tage später hatte bei einigen Tieren die Spontanaktivität motorischer Einheiten wieder etwas nachgelassen

und es wurden vereinzelt Zeichen einer peripheren Nervenschädigung mit Fibrillationen, positiven Wellen und erniedrigter motorischer Reizantwort gefunden (Nr. 987 - 991, Tab. 10). Zwei Tiere starben.

3.7 Bei den Gruppen von Versuchtieren, bei denen zwischen Toxin- und Antitoxingabe 36 - 44 Stunden vergangen waren, bestätigte das EMG den bereits am Tage der Antitoxingabe bestehenden klinisch deutlichen Tetanus. Es fand sich eine spontane Entladung und die silent period fehlte. Drei Tage später zeigten die zu diesem Zeitpunkt recht kranken Tiere den gleichen Befund, zusätzlich waren auch bei diesen Tieren Fibrillationen und scharfe positive Wellen, sowie eine Erniedrigung der motorischen Reizantwort zu verzeichen (Nr. 992 - 522, 538 - 547, Tab. 12, 17).Es starben 2 bzw. 4 Tiere.

3.8 In den Gruppen mit einem Zeitintervall bis zu 22 Std. zwischen Toxin- und Antitoxingabe überlebten alle Tiere. In den Gruppen des Zeitintervalls von 24 - 44 Stunden überlebte nur ein Teil der Tiere. Wurde in einigen Fällen die Antitoxinmenge um jeweils das Doppelte, also auf das 2 - 4-fache erhöht, so fand sich, wie die Tabelle zeigt, daß dadurch die Erkrankung an Tetanus weder verhindert noch mitigiert werden konnte (Abb. 6) (Nr. 528 - 532, 533 - 537, 977 - 981, 997 - 501, 518 - 522, 502 - 506, 523 - 527, Tab. 8, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19). Auch eine i.m.-Gabe des Tetanusantitoxins bei Gruppen mit 33, 36, und 40 Stunden Abstand nach Toxingabe brachte weder klinisch noch elektromyographisch irgendeine Veränderung der Ergebnisse (Nr. 601 - 615, Tab. 20 - 22).

3.9 Bei der Korrelierung des EMG-Befundes mit der klinischen Beobachtung der Tiere zeigten sich besonders bei der Gruppe mit einem Zeitraum von 18 bzw. 22 Stunden zwischen Toxin- und Antitoxingabe, daß am dritten Tag nach der Antitoxingabe

elektromyographische Zeichen eines leichten beginnenden Tetanus ohne entsprechende klinische Befunde zu erkennen waren. Bei der Versuchsgruppe mit einem Toxin-Antitoxin-Intervall von 24 Stunden ließ sich bereits bei der ersten Untersuchung am Tag der Antitoxingabe elektromyographisch ein leichter beginnender Tetanus ohne sicher erkennbares klinisches Korrelat feststellen. Erst bei den beiden Gruppen mit einer Zeitdifferenz von 26 und 28 Stunden bestanden schon am ersten Tag nach der Antitoxingabe leichte klinische Anzeichen eines Tetanus, erkennbar an einer gewissen Rigidität und vermehrter Schreckhaftigkeit der Tiere. Einen klinisch manifesten Tetanus zeigten erst die Gruppen von 36 - 44 Stunden Zeitintervall am 4. Tag nach Antitoxingabe, während am 1. Tag der klinische Aspekt dem der 26-und 28-Stunden-Kaninchen glich. Die klinischen Anzeichen für einen Tetanus bei den Gruppen, die mit zwei- oder vierfacher Antitoxingabe behandelt wurden, unterschieden sich nicht von den Zeichen der Gruppen, denen im gleichen Zeitintervall nur einfache Antitoxindosis injiziert worden war. Dies traf auch für die drei Gruppen zu, die die doppelte Antitoxindosis intramuskulär erhalten hatten.

C) Diskussion

1. Wirkungsweise, Wirkungsort und Wirkungsdauer von Tetanustoxin im Körper

Die Pathogenese des Wundstarrkrampfes ist bis heute nicht endgültig geklärt.

Der wichtigste Angriffspunkt des Tetanustoxins ist das Nervengewebe. Dort geht das Toxin eine feste Bindung im Gehirn und Rückenmarksgewebe ein und stört physiologische Übertragungsmechanismen. Die Fixierung des Toxins an der Nervensubstanz wiesen bereits 1898 Wassermann und Takaki (90) nach. Neuere Untersuchungen zeigen, daß diese Fixierung an den subzellulären Fraktionen stattfindet. Die Toxinbindung findet spezifisch an Gangliosiden statt, wobei die Intensität der Bindung vom Quotienten Ganglioside - Zerebroside abhängig ist (van Heyningen 1959 - 1966 (38, 39)). Dies geschieht in Synapsennähe, wobei die Ganglioside selbst in ihrer chemischen Eigenart nicht verändert werden. Das Gangliosid ist ein Mukolipid der grauen Substanz (Strandin). Es kann bis zum 20-fachen des Eigengewichtes an Toxin binden (III, V). Hierbei ist ein endständiges Galaktosemolekül und die Lokalisation von zwei Sialinsäureresten wesentlich (III, V).

Brook, Curtis und Eccles zeigten 1957 (10) bei ihren Untersuchungen an anästhesierten Katzen, daß Tetanustoxin inhibitorische Synapsen beeinflußt. Sie vermuteten, daß es progressiv die Überleitung der gesamten inhibitorischen Synapsen, speziell der sog. Renshaw-Zellsynapsen, überfällt. Dadurch würden sich regellos Reize im betroffenen neuralen System ausbreiten, auch wenn keine motorische Stimulation stattgefunden hat.

Über den Ausbreitungs- und Verteilungsmodus des Tetanustoxins im Körper bestehen verschiedene Vorstellungen:

1.1 Die neurale, zentripetale Ausbreitung:

Nach der Theorie von Marie (1897) und später Marie und Morax (1902) (56, 57) wird das Toxin nach der Diffusion oder Infiltration in der Umgebung der Eintrittspforte an den motorischen Endplatten resorbiert und wandert von dort über die Achsenzylinder der motorischen Nerven zentripetal zum ZNS. Diese Theorie wurde vielfach experimentiell bestätigt, z. B. durch Meyer und Ramson (58). Bromeis (1939) (11) gab sogar die Wanderungsgeschwindigkeit im Nerven mit 1 cm/Std. an, Roofe (1947) (70) mit 0,335 cm/Std., Habermann (1970) (30) mit 0,5 cm/Std. Neuere Versuche von Fedinec (1966) (25), von King und Fedinec (1974) (44), aber auch Kryshanovskyi (1966) (48) erhärteten diese Theorie. Habermann (1970, 1972) (30, 31) konnte mit Hilfe von radioaktiv markiertem Tetanustoxin zeigen, daß injiziertes Tetanustoxin sehr rasch aus dem Blutplasma verschwindet. Beim Kaninchen sind 30 Minuten nach der i.v. Injektion von Toxin nur noch 10 % der injizierten Aktivität im Plasma vorhanden. Es ist dann vorwiegend in der Leber und besonders in der Milz anzutreffen, weniger in Lunge, Knochen, Muskeln und Haut. Das ZNS als das eigentliche Erfolgsorgan und auch die Muskulatur akkumuliert unabhängig von der injizierten Dosis nie mehr als eben meßbare Mengen. Nach dem Übertritt in die Leber wird das Toxin schnell abgebaut und erscheint dann in Urin und Kot. 24 Stunden nach der Injektion ist fast das gesamte Toxin verschwunden, nur noch 1 - 4 % der Radioaktivität des markierten Toxins sind noch zu finden.

1.2 Die lympho- bzw. hämatogene Ausbreitung:

Ausgehend vom Arbeitskreis um Abel (1934 - 1938) bildete sich die Theorie, daß das Tetanustoxin über Lymphgefäße in den Blutstrom gelangt und von dort aus sich im Gesamtorganismus verbreitet. Verstärkt wurde diese Theorie durch Parabiose-Versuche an Ratten durch Richter und Schreckensbach (1954) (66).

1.3 Die kombinierte Ausbreitung:

Eine Kombination der unter 1.1 und 1.2 genannten Theorien ist die heute aktuelle Theorie. Das Tetanustoxin kann jeden Weg einschlagen, um in das ZNS zu gelangen, seien es die Lymph- und Blutbahnen oder entlang der Nerven (Wright 1951, 1952; Fedinec 1966 (25, 103, 104)).

Das Tetanustoxin wird, falls erreichbar, durch Tetanusantitoxin neutralisiert. Das Toxin, das in die Zwischenräume der Nerven wandert oder am Neuron fixiert ist, wird vom Antitoxin nicht oder nicht mehr erreicht. Eine mögliche Ursache ist, daß das kleinere Toxinmolekül in die Nervenzelle eindringen kann, während das größere Antitoxinmolekül von der für ihn unüberwindlichen Zellwand zurückgehalten wird. Hierbei spielt die Avidität, d.h. die Affinität zwischen Toxin und Antitoxin eine wichtige Rolle, denn das Gift verankert sich sehr rasch an den Nervenrezeptoren (III). Von Webster (1963) (91) und erneut von Habermann (1974) (32) wurde gezeigt, daß Antitoxin nur auf freies Toxin wirkt. Das bedeutet, daß Antitoxin nur in einer frühen Phase der Erkrankung Toxin neutralisieren kann. Wird Toxin i.v. injiziert, ist eine Antitoxinwirkung nur so lange zu erwarten, wie Toxin zirkuliert und noch nicht abgebaut oder an der motorischen Endplatte verankert ist. Entsprechend Habermanns Versuchen

gelingt dies nur etwa innerhalb der ersten 24 Stunden. Neuere Versuchsergebnisse von Ronneberger und Zwissler (1977) (69), die an Ratten und Katzen die Wirksamkeit von Antitetanusimmunglobulin und einem enzymbehandelten, spezifischen Antikörper ($F(ab')_2$-Fragment) untersuchten, bestätigen die Ergebnisse Habermanns. Eine Antitoxinwirksamkeit konnte nur bis zu einem gewissen artspezifischen Intervall - bei Ratten 32 Stunden, bei Katzen 48 Stunden - nachgewiesen werden.

Unabhängig von dieser Interaktion zwischen freiem Toxin und Antitoxin wird aber im Körper Toxin an den Rezeptoren des ZNS fixiert, bei Vorhandensein von Antitoxin offenbar in dem Maß, in dem Toxin gegenüber Antitoxin im Überschuß vorhanden ist. Daraus ist abzuleiten, daß Antitoxin nur dann eine schützende Wirkung hat, wenn es a) frühzeitig und b) in ausreichender Menge vorhanden ist, um alles Toxin vor Erreichen des ZNS zu neutralisieren.

2. Klinische Erfahrungen

Diese oben genannte Vorstellung deckt sich mit den klinischen Erfahrungen. Eine aktive Immunisierung mit Tetanustoxoid führt bei korrekter Durchführung zu einem ausreichenden Antitoxinspiegel im menschlichen Gewebe und damit im Infektionsfall zur Vermeidung einer Tetanuserkrankung. Die passive Immunisierung dagegen birgt bei zu später Anwendung oder zu geringer Dosis des Antitoxins Unsicherheiten (Eyrich II). Heute muß man davon ausgehen, daß bei der Simultanimpfung ein sogenanntes "schutzloses Intervall" im Zeitraum zwischen Abnehmen der Antitoxinwirkund und beginnender aktiver Immunisierung durch Toxoid etwa vom 8. bis zum 16. Tag nicht mehr anzunehmen ist, wenn mit homologem Impfmaterial gearbeitet wurde. Schutzlosigkeit besteht in der Zeit zwischen der Infektion bzw. dem Beginn der Toxinproduktion durch die Tetanuserreger, der ungewiß bleibt, und der Antitoxinapplikation.

3. Eigene Erfahrungen

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die von Habermann sowie die von Ronneberger und Zwissler. Die Versuche zeigen, daß sich beim Kaninchen in einem Zeitraum bis zu 22 Stunden nach Toxingabe kein klinisch erkennbarer Tetanus entwickelt. Erst nach einem Zeitintervall von 24 Stunden ist ein beginnender Tetanus elektromyographisch erkennbar. Klinisch wird der Tetanus zu diesem Zeitpunkt langsam stärker und wird bei ca. 28 Stunden manifest. Bis zu 40 Stunden Zeitintervall starb nur ein Teil der Tiere, zum Teil im Laufe der EMG-Untersuchung oder an Begleitinfektionen, während danach fast alle Tiere eingingen, gleichgültig ob die Antitoxindosis verdoppelt oder vervierfacht wurde. Das würde bedeuten, daß die Behandlung von Kaninchen mit Tetanusantitoxin vor der sonst tödlichen Wirkung des Toxins schützt, wenn die Injektion spätestens 22 Stunden nach der Toxingabe erfolgt.

Habermann und Dimpfel fanden bereits 6 Stunden nach Injektion von J^{125}-markiertem Tetanustoxin meßbare Toxinmengen im Rückenmark. Die Untersuchungen zeigten, daß sich Tetanustoxin in den ersten beiden Tagen nach Injektion im Rückenmark und im Stammhirn anreichert. Das Toxin war schon vor dem Auftreten klinischer Symptome in größeren Mengen nachweisbar. Wurde nach 48 Stunden Antitoxin gegeben, konnte kein wesentlich stärkerer Abfall der Radioaktivität im Hirnstamm als bei unbehandelten Kontrollratten registriert werden. Bei Ronneberger überlebten Ratten trotz doppelter Antitoxingabe nach 48 Stunden nicht. Demnach hat sich nach dieser Zeit schon so viel Toxin an den Nerven fixiert, daß es trotz hoher Antitoxindosen nicht mehr neutralisiert werden kann. Es scheint sich eher weiter auszubreiten und eine periphere Wirkung an den Nerven auszuüben (31, 36, 49, 55, 64), wie die EMG-Untersuchungen bei Kaninchen nach 28 und mehr Stunden Zeitdifferenz zwischen Toxin- und Antitoxingabe ergaben (s. 3.2 und 3.6). Die Gabe von Antitoxin bis zu dem 40-Stunden-Intervall

scheint geradenoch so viel Toxin vor dem Umbau oder der Einlagerung in Nervengewebe zu erfassen, daß der Ausbruch eines generalisierten Tetanus zwar nicht mehr verhindert werden kann, aber die Intensität der Erkrankung soweit beeinflußt wird, daß zumindest ein Teil der Tiere überlebt.

Diese vorliegenden Versuchsergebnisse stellen die Therapie eines manifesten Tetanus mit heterologem oder homologem Tetanusantitoxin als spezifischem Therapeutikum in Frage. Die Empfehlungen über die Menge der anzuwendenden Dosis schwanken erheblich und gehen bis zur Höhe von 240.000 IE bei indischen Autoren (62). Die Erfahrungen mit dieser Therapie sind unterschiedlich (8, 13, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 27, 29, 33, 34, 35, 37, 41, 45, 47, 60, 65, 72, 73, 82, 86, 87, 93, 94, 96, 97, 98, 99, II). Die Ergebnisse sind umstritten. Dabei scheint der Injektionsort (i.m., i.v., i.a., intrathekal) unerheblich zu sein (4, 74). Es ist in der Tat nur schwer verständlich, daß zum einen die prophylaktische Gabe von Antitoxin nur über einen gewissen Zeitraum nach der Toxinzufuhr einen Effekt zeigt, daß zum anderen dann aber nach Ablauf einer weiteren Zeitspanne ein therapeutisch wirksamer Effekt neu nachweisbar werden soll. Habermann führt zu recht aus: "....the introduction of human Gamma-globulin have not been shown to improve the survival chances of the victim but only diminish the risk of hypersensitivity reactions" (30). Die Tierexperimente stützen die Erfahrungen in der Klinik, nach der zur Tetanusprophylaxe der Einsatz von Tetanusantitoxin in den ersten 24 - 48 Stunden nach einer Verletzung bzw. Infektion sinnvoll und zwingend notwendig ist. Nach Ablauf eines gewissen Zeitintervalls, das für den Menschen noch nicht bindend festgestellt wurde, wird ein positiver Effekt des Antitoxins fragwürdig. Die besseren Ergebnisse der Tetanustherapie in den letzten Jahren dürften nach diesen Befunden nicht auf die Antitoxinanwendung, sondern auf eine verbesserte symptomatische Therapie zurückzuführen sein (86).

D) Zusammenfassung

Kaninchen, bei denen durch i.v.-Injektion von LD_{50} Tetanustoxin ein generalisierter, nach ca. 4 Tagen zum Tode führender Wundstarrkrampf ausgelöst werden konnte, wurden mit 0,2 IE Tetanusantitoxin/kg KG in Zeitabständen von 0 - 44 Stunden nach Toxingabe behandelt. Mehreren Tieren wurden doppelte oder vierfache Antitoxinmengen i.v., in einigen Fällen i.m. injiziert. Zur Verlaufsüberwachung dienten die klinische Beobachtung und die EMG-Untersuchung, die am Tag der Antitoxingabe und drei Tage später durchgeführt wurde.

1. Bei einem Zwischenraum bis zu 18 Stunden zwischen Toxin- und Antitoxingabe waren der elektromyographische und der klinische Befund nicht verändert.

2. Bei einem Zwischenraum von 18 - 24 Stunden ließen sich drei Tage nach Antitoxingabe leichte bis mittlere Spontanaktivitäten registrieren. Die silent period war verringert.

3. Nach 26 Stunden zeigten sich bereits am Tag der Antitoxingabe geringe klinische und elektromyographische Veränderungen, wie leichte Daueraktivität und stark verringerte silent period.

4. Nach 28 Stunden war die silent period nicht mehr meßbar. Bei einigen Tieren fanden sich am dritten Tag nach Antitoxingabe Zeichen einer peripheren Nervenschädigung mit Fibrillationen, sharp positive waves und erniedrigter motorischer Reizantwort.

5. Ab einem Zeitintervall von 36 Stunden war der Tetanus bereits am Tage der Antitoxingabe klinisch und elektromyographisch manifest.

c. *Bei einem Zeitintervall bis zu 22 Stunden überlebten alle Tiere, von 22 bis 36 Stunden überlebten etwa die Hälfte der Tiere, ab 44 Stunden starben fast alle (ca. 90 %). Durch eine 2- oder 4-fache Antitoxindosis konnte die Erkrankung weder verhindert noch mitigiert werden, ebensowenig durch i.m.-Injektionen des Antitoxins.*

E) Tabellen

Angaben zu den Tabellen

1. EMG

\+ leichte Spontanaktivität
++ mittlere Spontanaktivität
+++ starke Spontanaktivität, positive sharp waves, rhythmische Entladungen

2. silent period

Angaben jeweils in msec.

3. Klinik

\+ geringe Muskelrigidität, etwas vermehrte Schreckhaftigkeit

++ starke Muskelrigidität, starke Schreckhaftigkeit, teilweise Infektionen

+++ generalisierte Muskelkrämpfe, Opisthotonus u/o Harn- und Kotinkontinenz u/o Sekundärinfektionen

Die Bilder (Fig. 1, 2 und 3) wurden mir dankenswerterweise von Herrn Professor Dr. med. K. Ricker zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.

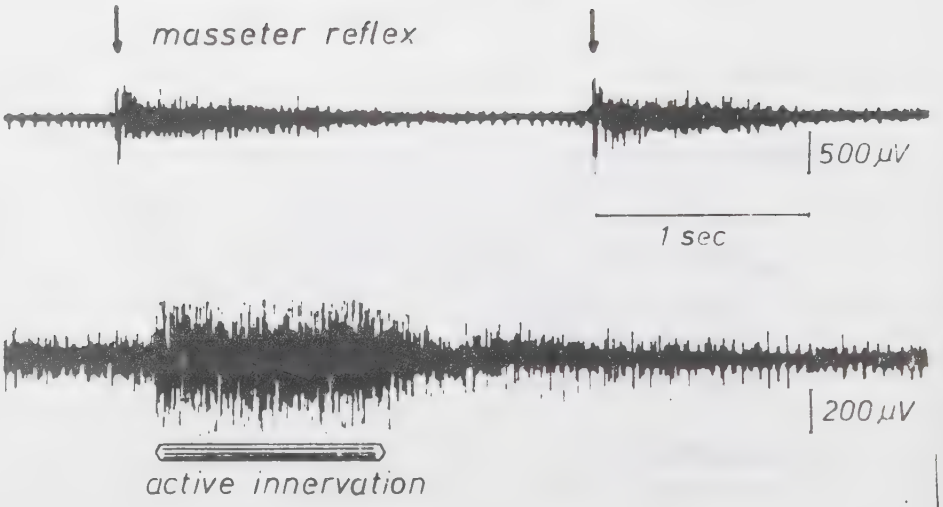

Fig. 1: *Elektromyographisches Muster*
.oben: nach Auslösen des Masseter-Reflexes,
.unten: mit aktiver Innervation.

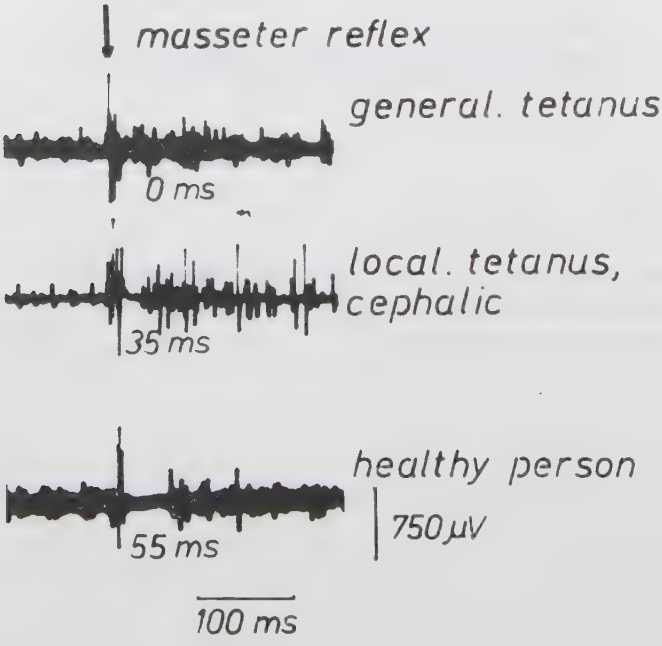

Fig. 2: *Dauer der silent period bei generalisiertem Tetanus, bei lokalem Tetanus und bei einer gesunden Person (Mann, Masseter).*

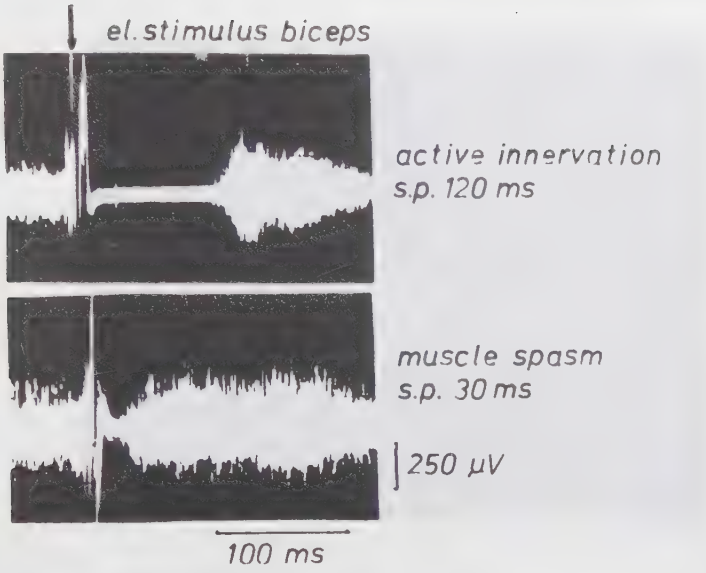

Fig. 3: *Die silent period nach aktiver Innervation (gesunde Person) und beim Muskelspasmus (Tetanuspatient), M. biceps.*

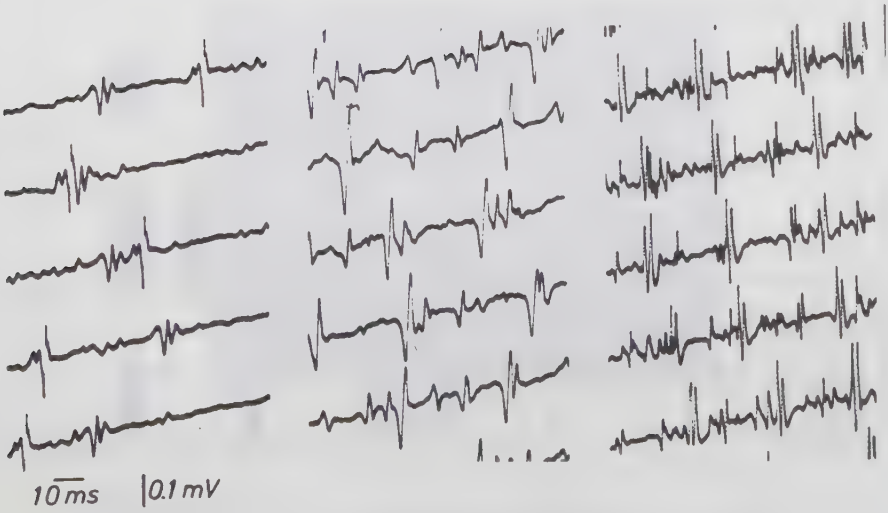

Fig. 4: *Leichte, mittlere und dichte Spontanaktivität beim Tetanus (Kaninchen).*

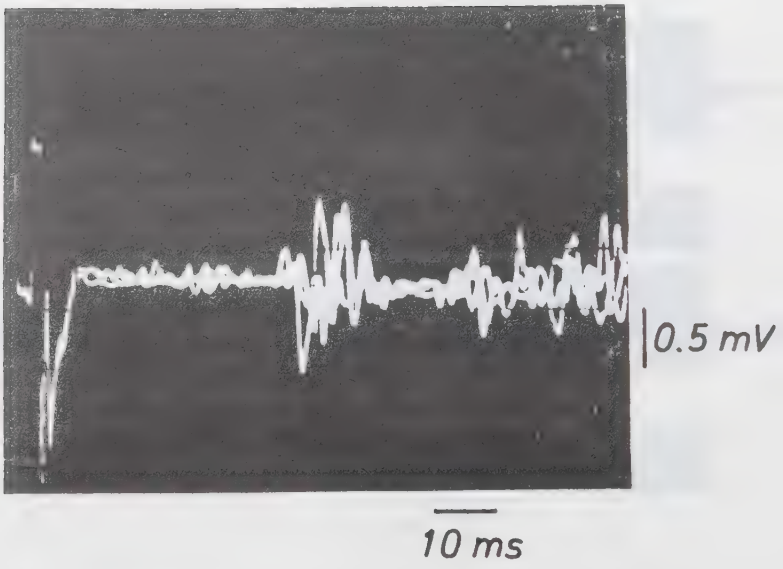

Fig. 5: *Silent period bei gesunden Kaninchen.*

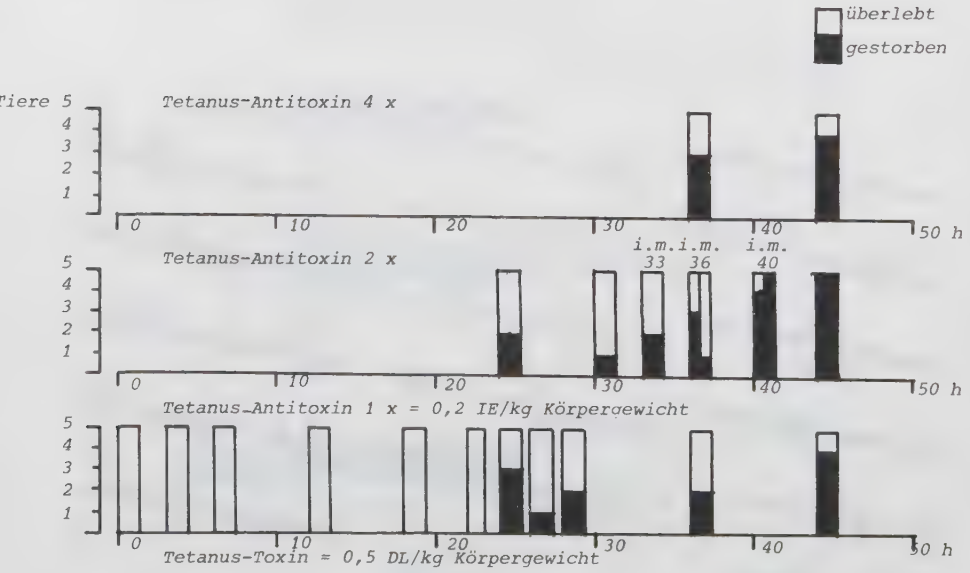

Fig. 6: *Überlebens- und Todesrate von Kaninchen, die mit Tetanustoxin infiziert und die mit Tetanustoxin in verschiedenen Zeitintervallen und mit verschieden hohen Dosen behandelt wurden.*

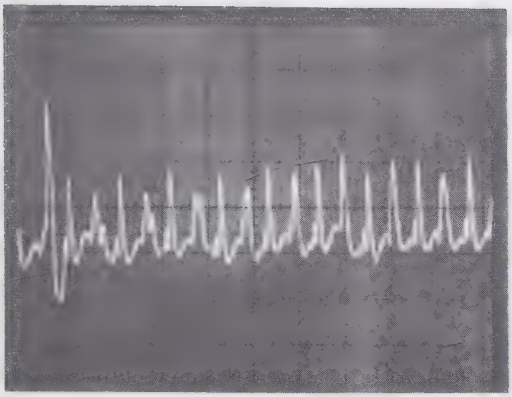

Fig. 7: *Sharp positive waves beim Kaninchen, das 36 Stunden nach der Toxingabe mit Antitoxin behandelt worden war.*

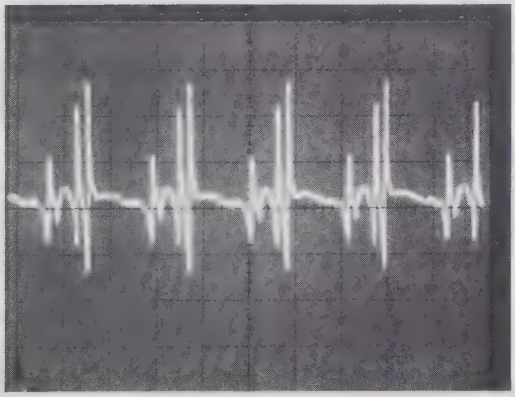

Fig. 8: *Rhythmische Entladungen beim manifesten Tetanus.*

STD.	lfd. Nr.	Gewicht in g	Zeit der Toxingabe	Zeit der Anti-toxingabe	Exitus	1. EMG	silent period	2. EMG	silent period	Klinik	TAB.
	931	2.900	16.8. 11.oo	16.8. 11.00	25.8.	17.8.	40	19.8.	40		1
	932	3.060	"	"		"	40	"	40		
0	933	2.540	"	"		"	40	"	40		
	934	3.170	"	"		"	40	"	40		
	935	2.870	"	"	17.8.	"	40	"	40		
	937	3.100	22.8. 10.30	22.8. 13.30		23.8.	45	26.8.	45		2
	938	3.010	"	"		"	40	"	45		
3	939	3.180	"	"		"	40	"	40		
	940	2.940	"	"		"	35	"	40		
	941	3.900	"	"	23.8.	"		"			
	942	3.540	29.8. 9.00	29.8. 15.00		30.8.	30	2.9.	25		3
	943	2.880	"	"		"	15	"	15		
6	944	2.680	"	"		"	20	"	20		
	945	2.840	"	"		"	25	"	20		
	946	2.500	"	"		"	25	"	25		
	952	2.700	26.9. 8.20	26.9. 20.20		27.9.	20	30.9.	30		4
	953	2.650	"	"		"	40	"	30		
	954	2.870	"	"		"	40	"	70		
12	955	2.820	"	"		"	30	"	20		
	956	2.740	"	"		"	30	"	40		

STD.	lfd. Nr.	Gewicht in g	Zeit der Toxingabe	Zeit der Anti-toxingabe	Exitus	1. EMG	silent period	2. EMG	silent period	Klinik	TAB.
	967	3.030	26.10. 15.50	27.10 10.00	13.11. Platzbauch nach OP *	28.10. +	80	31.10. +	20	++	5
18	968	3.090	"	"		"	40	"	20		
	969	2.990	"	"		"	20	"	20		
	970	2.620	"	"		"	20	"	20		
	971	2.740	"	"		"	20	"	20		
	972	1.844	2.11. 11.00	3.11. 9.00		4.11.	20	7.11. +	20		6
22	973	1.797	"	"		"	35	" +	15		
	974	1.930	"	"		"	30	" +	20	++	
	975	1.834	"	"	14.11.** b. Histo	"	25	" +	20		
	976	1.711	"	"	10.11.	"	20	" +	20		
	947	3.380	19.9. 9.00	20.9. 9.00	23.9. bei EMG	20.9.	40			+	7
	948	3.690	"	"		" +	40	23.9. +	25	+	
24	949	3.830	"	"		"	20	23.9. +	20	+	
	950	2.680	"	"	23.9. bei EMG	" +	20			+	
	951	3.280	"	"	25.9.	" +	30	23.9. +	25	+	
	977	2.754	16.11. 8.30	17.11. 8.30	21.11.	18.11.	15			++	8
24	978	3.145	"	"		"	25	21.11.+	20	++	
	979	3.130	"	"		" +	15	" +	15	++	
2 x AT	980	2.995	"	"	27.11.	"	20	" +	20	++	
	981	2.678	"	"		" +	20	" +	20	++	

* Wegen Verdachtes einer Leberinfektion wurde eine PE durchgeführt, die negativ blieb.
** Starb bei Histo-Entnahme durch Überdosis des Narkotikums.

STD.	lfd. Nr.	Gewicht in g	Zeit der Toxingabe	Zeit der Anti-toxingabe	Exitus	1. EMG	silent period	2. EMG	silent period	Klinik	TAB.
	982	3.750	23.11. 10.45	24.11 12.45		25.11.+	20	28.11.++	15	++	9
	983	3.075	"	"		" +	15	" ++	20	++	
	984	2.540	"	"	3.12.	"	15	" ++	10	++	
26	985	2.800	"	"		" +	20	" +	15	++	
	986	2.680	"	"		" +	20	" +	20	++	
	987	2.530	30.11. 9.10	1.12. 13.10		2.12. ++	0	5.12.+++	0	+++	10
	988	2.310	"	"	19.12.	" +++	0	" +++	0	+++	
	989	3.965	"	"		" ++	0	" +++	0	+++	
28	990	1.375*	"	"	2.12.						
	991	2.650	"	"		" ++	0	" +++	0	+++	
	533	1.980	21.2. 8.30	22.2. 14.30						+++	11
	534	2.450	"	"						+++	
	535	2.650	"	"						+++	
30											
2 x AT	536	2.010	"	"	2.3.					+++	
	537	2.370	"	"						+++	
	992	2.390	7.12. 20.30	9.12. 8.30		9.12.+++	20	12.12.+++	0	+++	12
	993	2.590	"	"		" +++	0	" +++	0	+++	
36	994	2.305	"	"	18.12.	" +++	0	" +++	0	+++	
	995	2.705	"	"		" +++	0	" +++	0	+++	
	996	2.030	"	"	21.12.	" +++	0	" +++	0	+++	

STD.	lfd. Nr.	Gewicht in g	Zeit der Toxingabe	Zeit der Anti-toxingabe	Exitus	1. EMG	silent period	2. EMG	silent period	Klinik	TAB.
	997	2.195	14.12. 20.30	16.12. 8.30	19.12.	16.12.	+++ 0	19.12.	+++ 0	+++	13
36 2x AT	998	2.210	"	"		"	+++ 0		+++ 0	+++	
	999	2.445	"	"	19.12.	"	+++ 0		+++ 0	+++	
	1.000	2.050	"	"	20.12.	"	+++ 0		+++ 0	+++	
	501*	2.290	"	"		"	+++ 0		+++ 0	+++	
	538	2.015	15.3. 21.30	17.3. 9.30	19.3.					+++	14
36 2x AT	539	2.360	"	"	2.4.					+++	
	540	2.430	"	"						+++	
	541	3.155	"	"						+++	
	542	2.460	"	"	28.3.					+++	
	502	2.356	28.12. 8.55	29.12. 20.55	23.1.	30.12.	+++ 0			++	15
	503	2.280	"	"	1.1.	"	+++ 0			+++	
36 4x AT	504	2.170	"	"	20.1.	"	+++ 0			++	
	505	2.400	"	"		"	+++ 0			++	
	506	2.140	"	"		"	+++ 0			++	
	543	2.810	5.4. 16.00	7.4. 8.00	9.4.					+++	16
	544	3.520	"	"	9.4.					+++	
40 2x AT	545	2.800	"	"	8.4.					+++	
	546	2.350	"	"						+++	
	547	2.380	"	"	8.4.					+++	

* EMG nach 14 Tagen

STD.	lfd. Nr.	Gewicht in g	Zeit der Toxingabe	Zeit der Anti-toxingabe	Exitus	1. EMG	silent period	2. EMG	silent period	Klinik	TAB.
	507	2.725	10.1. 12.00	12.1. 8.00	31.1.	13.1.+++	0			+++	17
	508	2.548	"	"	19.1.	" +++	20			+++	
	509	2.380	"	"		" +++	0			+++	
44	510	2.512	"	"	19.1.	" +++	0			+++	
	511	2.620	"	"	19.1.	" +++	0			+++	
	518	2.320	30.1. 13.30	1.2. 9.30	4.2.	3.2.+++	0			+++	18
	519	2.440	"	"	4.2.	3.2.+++	0			+++	
44	520	2.110	"	"	3.2.					+++	
2x AT	521	2.530	"	"	3.2. bei EMG	3.2.+++	0			+++	
	522	3.080	"	"	"	3.2.+++	0			+++	
	523	2.160	6.2. 13.00	8.2. 9.20	10.2.					+++	19
	524	2.235	"	"	11.2.					+++	
44	525	2.220	"	"						+++	
4x AT	526	1.865	"	"	11.2.					+++	
	527	3.130	"	"	10.2.					+++	
	601	1.692	3.4. 23.00	5.4. 8.00		8.5.++	15			+++	20
	602	1.736	"	"						+++	
33	603	1.723	"	"						+++	
2x AT i.m.	604	1.749	"	"	8.5.	8.5.+++	0			+++	
	605	1.693	"	"	7.5.					+++	

STD.	lfd. Nr.	Gewicht in g	Zeit der Toxingabe	Zeit der Anti-toxingabe	Exitus	1. EMG	silent period	2. EMG	silent period	Klinik	TAB.
	606	2.454	3.4. 23.00	5.4. 11.00						+++	21
	607	2.552	"	"		8.5.+++	0			+++	
	608	1.889	"	"		8.5.+++	0			+++	
36 2x AT i.m.	609	2.784	"	"						+++	
	610	2.337	"	"	13.5.					+++	
	611	1.870	3.4. 22.00	5.4. 14.00	12.5.					+++	22
	612	2.404	"	"	14.5.					+++	
	613	3.367	"	"	15.5.	8.5.+++	0			+++	
40 2x AT i.m.	614	2.135	"	"	12.5.	8.5.+++	0			+++	
	615	2.691	"	"	11.5.					+++	
23 nur AT	936	2.870		18.8. 14.30		19.8.	40	23.8.	40		23
	909	1,2 DL/ kg KG	25.4. 8.30	27.4. 6.30						eingeg.n. 45 h	24
	910	"	25.4. 8.25	27.4. 6.30						46 h	
nur Toxin	911	0,5 DL	2.5. 8.30	4.5. 18.00						58,5 h	

24 ff.

lfd. Nr.	Gewicht in g	Zeit der Toxingabe	Zeit der Anti-toxingabe	Exitus	1. EMG	silent period	2. EMG	silent period	Klinik
912	0,5 DL/ kg KG	10.5. 9.00	16.5. 6.00						eingeg.n. 141 h
913	"	10.5. 9.00	14.5. ?						85-90 h
914	"	31.5. 13.30	3.6. 12.15	während EMG					71 h
915	"	31.5. 13.30	6.6. 14.00						144,5 h
916	"	6.6. 12.00	10.6. 14.00						98 h
917	"	6.6. 12.00	18.6. ?						12 Tagen
918	"	6.6. 12.00	10.6. 7.30						91,5 h
919	"	13.6. 13.00	19.6. 7.30						137 h
920	"	13.6. 13.00	18.6. 7.30						113 h
921	"	13.6. 13.00	17.6. ?						89 h ca.
922	"	20.6. 15.45	20.6.						1 h ca.
923	"	20.6. 15.45	21.6. 9.00						23 h

STD.

24 ff.

STD.

lfd. Nr.	Gewicht in g	Zeit der Toxingabe	Zeit der Anti-toxingabe	Exitus	1. EMG	silent period	2. EMG	silent period	Klinik
924	0,5 DL/ kg KG	21.6. 9.00	22.6. 7.30						10,5 h
925	"	24.6. 15.00	28.6. 20.00						101 h
926	"	24.6. 15.00	28.6. 14.00	28.6. +++					95 h
927	"	28.6. 16.00	1.7. 14.00	30.6. +++			1.7. +++		104 h
928	"	4.7. 13.30	5.7. 8.00						18,5 h
929	"	4.7. 13.30	8.7. 7.30						88,5 h
930	"	9.7. 12.00	15.7. 7.30						132 h ca.

F) Literaturverzeichnis

1. AGOSTINI, B.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Muskelfasern und an den Endplatten bei Tetanus. Beitr. path. Anat. 135, 250-275 (1967).

2. AUERSWALD, W., P. Brücke, R. Kucher, F. Marsoner, H. Müller, H. Seidl, K. Steinbreithner und E. Wagner: Zur Frage der Anwendung von homologem Tetanusantitoxin bei der Behandlung des schweren Tetanus. Wien. med. Wschr. 116, 229-235 (1966).

3. AUERSWALD, W., H. Müller, J. Krenn, K. Steinbreithner und R. Kucher:Über die Verschwinderate homologer, parenteral zugeführter Tetanus-Antikörper bei manifestem schwerem Wundstarrkrampf. Wien. med. Wschr. 118, 164-167 (1968).

4. AUERSWALD, W., B. Binder, W. Doleschel, J. Krenn, J. Mlczoch, H. Müller und K. Steinbreithner: Zur Frage von Verteilung und Elimination intralumbal zugeführten homologen Tetanustoxins. Klin. Wschr. 48, 1312-1314 (1970).

5. BEDJANIC, M., S. Banic: Bedeutung der Dosierung und Applikationsweise des Antitoxins bei der Behandlung des Tetanus. Z. Immun.-Allergie-Forsch. 125, 259-267 (1963).

6. v. BEHRING, E. und S. Kitasato: Über das Zustandekommen der Diphterieimmunität und der Tetanusimmunität bei Thieren. Dtsch. med. Wschr. 16, 1113-1114 (1890).

7. BIANCHI, R.: Zur Serumprophylaxe des Tetanus. Helv. med. Acta 29, 38-73 und 101-142 (1962).

8. BLAKE, Paul A.,Roger A. Feldman, Thomas M. Buchanan, George F. Brooks und John V. Bennett: Serologic Therapy of Tetanus in the United States, 1965 - 1971. JAMA 235, 42-44 (1976).

9. v. BRANDIS, H.J.: Stellungnahmen zur Tetanusprophylaxe. Die gelb. Hefte XVIII, 96-97 (1978).

10. BROOKS, V.B., D.R. Curtis and J.C. Eccles: The action of tetanus toxin on the inhibition of motor neurones. J. Physiol (Lond.) 135, 655-672 (1957).

11. BROMEIS, 1939: In: Schmidt, H.: Pathogenese, Therapie und Prophylaxe des Tetanus, S. 60 und S. 76, Elwert, Marburg 1952.

12. BURKE, R.E. und P.G. Nelson: Synaptic Activity in Motoneurons during Natural Stimulation of Muscle Spindels. Science 3714, 1988-1991 (1966).

13. BURKHARDT, G., G. Starke und W. Seifart: Über die Anwendung von Human-Immunglobulin beim Tetanus. Zentr. Bl. f. Chir. 95, 180-183 (1970).

14. CACCIA, Mario R.: Neurophysiologische Betrachtungen über einen Fall von lokalisiertem chronischem Starrkrampf. Schweiz. Archiv f. Neurol. Vortrag v. 29.11.1969 anläßl. SNG-Versammlung.

15. CHRISTENSEN, N. A. and D.L. Thurber: Clinical experience with tetanus: 91 cases. Proc. Mayo Clin. 32, 146-158 (1957).

16. CLAUBERG, G., W. Schneider und W. Brändle: Erfolgreiche Tetanusbehandlung mit Tetanus-Hyperimmun-Humanglobulin und Valium. Med. Welt (Stgt.) 18, 2811-2813 (1967).

17. Mc COMB, J.A., R.C. Dwyer: Passiv-activ Immunisation with Tetanus Immune Globulin (Human). New Engl. J. Med. 268, 857 ff. (1963).

18. Mc COMB, J.A.: The prophylactic dose of homologous tetanus antitoxin. New Engl. J. Med. 270, 175-178 (1964).

19. Mc CRACKEN jr., G.H., D.L. Dowell, F.N. Marshall: Double-blind trial of equine antitoxin and human immune globulin in tetanus neonatorum. THE LANCET 5, 1146-1149 (1971).

20. EDSALL, G.: Immunglobuline in Prophylaxe und Therapie des Tetanus. Bayer. Ärztebl. 3, 244-248 (1978).

21. ELLIS, M.: Human Antitetanus Serum in the Treatment of Tetanus. Brit. Med. J. 5338, I 1123-1126 (1963).

22. ENGBRING, H. u. M. Matthes: Ein menschliches Hyperimmun-Gamma-Globulin zur Therapie und Prophylaxe des Tetanus. Sonderdruck aus "Klin. Wschr." 43, Heft 8, 470-471 (1965).

23. ERIKSSON, E. and K. Ullberg-Olsson: Therapeutic value of human immune globulin in the treatment of tetanus. Proc. intern. Conference on tetanus. Ed.L. Eckmann, 469-470. Bern-Stuttgart: Huber 1966.

24. EYRICH, K., B. Agostini, A. Schulz, E. Müller, H. Noetzel, H.E. Reichenmiller u. K. Wiemers: Klinische und morphologische Beobachtungen von Skelettmuskelveränderungen beim Tetanus. Dtsch. med. Wschr. 92, 530-540 (1967).

25. FEDINEC, A.A.: Absorption and distribution of tetanus toxin in experimental animals. Proc. intern. Conference on tetanus. Ed.L. Eckmann, 169-175. Bern-Stuttgart: Huber 1966.

26. GODFREY, M.P., V. Parsons, J.R. Rawstron: Rapid Destruction of Antitetanus Serum in a Patient Previously Sensitised to Horse Serum. Lancet 1960/II, 1229.

27. GRIESSER, G., J. Bark u. W. Mayer: Klinische Erfahrungen in der Behandlung des schweren Tetanus mit hohen Antitoxindosen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 301, 455-459 (1962).

28. GULLBRING, B.: Behandling as tetanus med human serum. Nord. Med. 59 (1958), 71.

29. HAAS, R.: Zwei für den Chirurgen wichtige Impfungen. Chirurg 47, 655-661 (1975).

30. HABERMANN, E.: Pharmakokinetische Besonderheiten des Tetanustoxins und ihre Beziehungen zur Pathogenese des lokalen bzw. generalisierten Tetanus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 267, 1-19 (1970).

31. HABERMANN, E.: Distribution of ^{125}I-Tetanus Toxin and ^{125}I-Toxoid in Rats with Local Tetanus, as Influenced by Antitoxin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 272, 75-88 (1972).

32. HABERMANN, E. and H.H. Wellhöner: Advances in Tetanus Research. Klin. Wschr. 52, 255-265 (1974).

33. HAID, B.: Die moderne Tetanustherapie Ärztl. Prax. 11, 319-322, (1959).

34. HAID, B.: 111 Tetanusfälle in 18 Jahren, Erfahrungsbericht und allgemeine Konsequenzen. Münch. Med. Wschr. 117, 1149 (1975).

35. HAARFELDT, H.P.: Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tetanusimmunglobulin. Dtsch. Med. Wschr. 97, 364-368 (1972).

36. HARVEY, A.M.: The Peripheral Action Of Tetanus Toxin. J. Physiol. 96, 348-365 (1939).

37. HEIDE, K. H.G. Schwick: Prophylaxe und Therapie mit Immunglobulinen. Internist 15, 465 (1974).

38. van HEYNINGEN, W.E.: The fixation of tetanus toxin by nervous tissue. J. gen. Microbiol. 20, 291-300 (1959).

39. van HEYNINGEN, W.E.: The fixation of tetanus toxin by ganglioside. J. gen. Microbiol. 24, 107-119 (1961).

40. HOPF, H.C.: Moderne Diagnostik peripherer Nervenkrankheiten. Münch. Med. Wschr. 108, 253-259 (1966).

41. HUBER, H.-Ch.: Prophylaxe und Therapie von Krankheiten durch passive Immunisierung. Münch. Med. Wschr. 115, 1481-1485 (1973).

42. HUFFMANN, G.: Kennzeichen der Myositis im Elektromyogramm. Dtsch. Med. Wschr. 96, 1135-1139 (1971).

43. KITASATO, S.: Über den Tetanusbazillus. Z. Hyg.Infekt.-Kr. 7, 225-233 (1889).

44. KING, L.E., A.A. Fedinec: Pathogenesis of local tetanus in rats: Neural ascent of tetanus toxin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. 281, 331 ff (1974).

45. KÖRNER, L.: Zur Tetanusprophylaxe. Die gelb. Hefte XIII, Sonderdruck aus Heft 4 (1973).

46. KRASEMANN, Ch., W. Schneider: Die Wirksamkeitsdauer und enzymatische Desintegration von homologem und heterologem Tetanusantitoxin im Meerschweinchen. Z. Immun.-Forsch. Bd. 143, 59-75 (1972).

47. KRAUT, J.J.: Passive Immunization with human serum Tetanus antitoxin. Ann. Allergy 20, 198-200 (1962).

48. KRYZHANOVSKYI, G.N.; The neural pathway of toxin. Proc. intern. Conference on tetanus. Ed.L. Eckmann, 155-168. Bern-Stuttgart: Huber 1966.

49. KRYZHANOVSKYI, G.N.: The Mechanism of Action of Tetanus Toxin: Effect on Synaptic Processes and Some Particular Features of Toxin Binding by the Nervous Tissue. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 276, 247-270 (1973).

50. KÜMMELL: Wundinfektion, insbesondere Wundstarrkrampf und Gasbrand (Verhütung durch primäre Wundversorgung). Kriegschir. Hefte, Bruns' Beitr. klin. Chir. I, 421-439 (1915).

51. KUNZE, K.: Neurophysiologische Befunde bei manifestem Tetanus. Langenbecks Arch. f. Chir. Bd. 325, 903-909 (1969).

52. LAURENCE, D.R. and R.A. Webster: Pathologic Physiology, pharmacology and therapeutics of tetanus. Clin. Pharmacol. Ther. 4, 36-72 (1963).

53. LEVEN, B. und G. Huffmann: Elektrodiagnostische Befunde bei lokalem Tetanus des Menschen. Dtsch. Med. Wschr 96, 1245-1249 (1971).

54. LUNDSTRÖM, R., O. Ramgren, C. Thoén, K. Ullberg-Olsson: Immun Globulin Against Tetanus. Acta Paediatrica (Stockholm) Suppl. 140, 100 (1963).

55. MAMOLI, B., H.P. Ludin: Electrophysiological Investigations in a Case of Cephalic Tetanus. J. Neurol. 214, 251-255 (1977).

56. MARIE, A.: Recherches sur la toxine tétanique. Ann. Inst. Pasteur 11, 591 (1897).

57. MARIE, A., V. Morax: Recherches sur l'absorption de la toxine tétanique. Ann. Inst. Pasteuer 16, 818 (1902).

58. MEYER, H., F. Ramson: Untersuchungen und Erkenntnisse zur Prophylaxe des Wundstarrkrampfes. Naunyn-Schmiedebergs Arch. ex. path. Pharmak. 49, 369 ff (1902).

59. MÖSE, J.R., G. Fischer und J. Porta: Über die Persorption tetanus-toxin-beladener Partikel. Z. Immun.-Forsch. Bd. 144, 251-259 (1972).

60. MÜLLER, W.M.: Tetanus-Simultanprophylaxe mit menschlichem Tetanus-Hyperimmun-Globulin. Die gelb. Hefte, Sonderdruck Nr. 15, 697-701 (1968).

61. NIKOLAIER, A.: Über infectiösen Tetanus. Dtsch. med. Wschr.10, 842-844 (1884).

62. PATEL, J.C. and P.L. Goodluck: Tetanus: Experience with 4718 cases. Proc. first intern. Conference in tetanus. Ed. J.C. Patel, 1-32. Bombay: Raman 1965.

63. PERLSTEIN, M.A., M. Turner and H. Elam: Electromyographic observations in patients with tetanus: With special reference to the effect of drugs. Arch. phys. med. 39, 283-289 (1958).

64. PRABHU, V.G., Y.T. Oester: Electromyographic changes in skeletal muscle due to tetanus toxin. J. of Pharmacol., exp. Ther. 138, 241-247 (1962).

65. REGAMEY, R.H. und H.J. Schlegel: Betrachtungen zur Sero- bzw. Anatoxinprophylaxe des Tetanus. Schweiz. med. Wschr. 80, 919-920 (1950).

66. RICHTER, S., G. Schreckenbach: Experimentieller Beitrag zur Frage der Toxinausbreitung beim Tetanus. Klin. Wschr. 32, 260 (1954).

67. RICKER, K., K. Eyrich, R. Zwirner: Seltenere Formen von Tetanuserkrankungen. Klinische und elektromyographische Untersuchung. Arch. psychiat. Nervenkr. 215, 75-91 (1971).

68. RICKER, K., K. Eyrich: Elektrophysiologische Untersuchung der Facialislähmung bei Tetanus. J. Neurol. 207, 155-163 (1974).

69. RONNEBERGER, H., O. Zwissler: Wundstarrkrampfbehandlung mit enzymbehandelten spezifischen Antikörpern ($F(ab')_2$-Fragment. Med.Welt 28, 835-837 (1977).

70. ROOFE, P.G.: Role of the axis zylinder in Transport of Tetanus Toxin. Science 105, 180 (1947).

71. RUBBO, S.D., J.C. Suri: Passive Immunization against Tetanus with Human Immune Globulin. Brit. med. J. II, 79-86 (1962).

72. RUBBO, S.D., J.C. Suri: Combined Active-passive Immunization against Tetanus with Human Immune Globulin. Med. J. Aust. II, 109 (1965).

73. RUBINSTEIN, H.M.: Studies of Human Tetanus Antitoxin. Americ. J. Hyg. 76, 276-292 (1962).

74. SANDERS, R.K.M. et. al.: Tetanusserum intrathekal appliziert. Lancet 1, 974-977 (1977).

75. SCHADEWALDT, H.: Emil von Behring und die Einführung der passiven und aktiven Schutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. 100, 2172-2178 (1975).

76. SCHADEWALDT, H.: Die Entdeckung der Tetanusbazillen. Dtsch. med. Wschr. 100, 223o-2232 (1975).

77. SHARRARD, W.J.W.: Prevention of Tetanus. Brit. med. J. I, 105 (1966).

78. SHARKEY, H.C.: Tetanus immune globulin (human) in prophylaxis against tetanus. J. Pediatr. 67, 643 (1965).

79. SKUDDER, P.A. and J.R. Mc Carrol: Importance of Human Tetanus-Immune-Globulin, JAMA 188, 625 (1964).

80. SMITH, J.W.G.: A Comparison of the Therapeutic Effect of Homologous and Heterologous Tetanus Antitoxins. In: Principles on Tetanus. Bern-Stuttgart: Huber 1967.

81. SMOLENS, J., A.B. Vogt, M.N. Crawford, J. Stokes: The persistence in the human circulation of horse and human tetanus antitoxin. J. Pediatr. 59, 899-902 (1961).

82. STALLKAMP, B., R. Häring und L.C. Tung: Zum aktuellen Stand der Tetanus-Prophylaxe. Dtsch. med. Wschr. 99, 2579-2586 (1974).

83. STEIN Ph., H. Biel: Modification of Tetanus Toxin with Selective Chemical Reagents. Z.Immun.-Forsch. Bd. 145, 418-431 (1973).

84. STIRNEMANN, H. und L. Büchler: Die therapeutische Wirksamkeit von homologem Serum bei manifestem Tetanus. Chir. 33, 296-297 (1962).

85. STIRNEMANN, H.: Die Simultanimpfung des Tetanuskranken mit homologen Antikörpern. Chir. 41, 228-231 (1970).

86. STOECKEL, H.: Neuere Aspekte zur Prognose und Behandlung des Wundstarrkrampfes. Therapiewoche 20, 36, 1979-1990 (1970).

87. STÖHR, M., O. Nerke: Rezidivierender Tetanus. Münchn. med. Wschr. 118, Nr. 2, 35-38 (1976).

88. STRUPPLER, A.: Elektromyographische Studie über den Masseter-Reflex beim infektiösen Tetanus des Menschen. Med. Wschr. 13, 642-644 (1959).

89. TURPIN, A. et M. Raynaud: La toxine tétanique. Ann. Inst. Pasteur 97, 718-732 (1959).

90. WASSERMANN, A. und T. Takaki: Über tetanusantitoxische Eigenschaften des normalen Zentralnervensystems. Berl. klin. Wschr. 35, 8 (1898).

91. WEBSTER, R.A., D.R. Laurence: The effect of antitoxin on fixed and free toxin in experimental tetanus. J. Pathol. Bacteriol. 86, 413 (1963).

92. WEINSTEIN, L.: Tetanus. The New Engl. J. of Med. 13, 1293-1296 (1973).

93. WEIS, K.H., H. Finger, I. Rietbrock und K.H. Koch: Zur Immuntherapie der akuten Tetanuserkrankung. Langenbecks Arch. f. Chir. Bd. 325, 952 (1969).

94. WEIS, K.H., K. Eyrich: Kritische Bemerkungen zur Arbeit von Burkard, Starke und Seifert:"Über die Anwendung von Human-immunglobulin beim Tetanus." Zentralblatt f. Chir. 95, 180-184 (1970).

95. WEISSCHEDEL, E.: Die Bindung des Tetanustoxins im Organismus. Langenbecks Arch. klin. Chir. 284, 138-140 (1956).

96. WEISSCHEDEL, E.: Zur modernen Behandlung des Tetanus. Dtsch. med. Wschr. 84, 2222-2225 (1959).

97. WIEMERS, K., K. Eyrich: Die Therapie des manifesten Tetanus. Dtsch. med. Wschr. 92, 1113-1117 (1967).

98. WIEMERS, K., K. Eyrich: Behandlungsergebnisse bei 222 Fällen von manifestem Tetanus. Dtsch. med. Wschr. 92, 1298-1305 (1967).

99. WIEMERS, K., K. Eyrich: Ergebnisse der Tetanusbehandlung. Langenbecks Arch. f. Chir. Bd. 325, 930-936 (1969).

100. WIESENDANGER, M.: Elektromyographischer Beitrag zur Differential-diagnose der proximalen Muskelschwäche. Schweiz. med. Wschr. 96, 813-817 (1966).

101. WINKLE, St.: Der Tetanus im Altertum. Die gelb. Hefte 18, 916-928 (1970).

102. WOLFF-EISNER, A., I. Jahr: Inefficacité du sérum antitetanique dans l'injection tetanique experimentale. C.R. Soc. Biol. (Paris) 96, 690 (1927).

103. WRIGHT, E.A., R.S. Morgan and G. Payling Wright: The movements of toxin in the nervous system in experimental tetanus in rabbits. Brit. J. exp. Path. 32, 169-182 (1951).

104. WRIGHT, E.A., R.S. Morgan: The site of action of the toxin in local tetanus. Lancet 2, 316-319 (1952).

Monographien und Übersichtsreferate

I. *ECKMANN, L.: Tetanus. Aus Gsell, O. und W. Mohr: Infektionskrankheiten Bd. II/2, 787-807, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968.*

II. *EYRICH, K.: Die Klinik des Wundstarrkrampfes im Lichte neuzeitlicher Behandlungsmethoden. Anästh. Wiederbel. Bd. 43, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969.*

III. *EYRICH, K.: Tetanus (Wundstarrkrampf). Aus Zenker, R., F. Deucher u. W. Schink: Chirurgie der Gegenwart Bd. 1, Allg. Chir., Urban + Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1975.*

IV. *EYRICH, K.: Tetanus. Aus Hornbostel, H., W. Kaufmann und W. Siegenthaler: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Bd. III, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1977.*

V. *REGAMEY, R.-H.: Der Tetanus. Aus Grumbach, A. und W. Kikuth: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Bd. II, 1093-1135, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1969.*

VI. *SCHOBER, K.L. und J. Köstler: Tetanus. Aus Klinik der Gegenwart Bd. IV, Ergänzung Juni 1971.*

VII. *STICKL, H. u. J. von Mahs: Der Tetanus. Fortschr. Med. 87, 869-872 (1969).*

VIII. *STIRNEMANN, H. u. P. Lundsgaard-Hansen: Tetanus. Fortschr. Med. 87, 855-859 (1969).*

Herrn Professor Dr. K. Eyrich danke ich für die Überlassung des Themas, die Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. E. Kern danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr. K. Ricker danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der elektromyographischen Untersuchungen.

Herr Dr. K. Keller unterstützte mich dankenswerterweise bei den Versuchen im Tierlabor der Chirurgischen Klinik.

Frau E. Thyroff half mir bei der Durchführung der elektromyographischen Untersuchungen, Fräulein E. Kraus half mir bei den Arbeiten im Tierlabor; besten Dank dafür.

Besonderen Dank an Frau M. Wieland, die mich bei der schriftlichen Niederlegung der Arbeit tatkräftig und mit großer Geduld unterstützte.

Lebenslauf

Am 4. Dezember 1948 wurde ich als Sohn des Fahrlehrers und Kfz-Sachverständigen Leo Prentner und seiner Ehefrau Beatrix, geborene Zahn in Sulzbach/Main geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich von 1958 - 1968 das Humanistische, jetzt Kronberg-Gymnasium in Aschaffenburg. Dort legte ich im Juli 1968 das Abitur ab.

Die sich anschließende Militärzeit leistete ich vom 1. Oktober 1968 bis 31. März 1970 in München und Ingolstadt ab.

Im Wintersemester 1970/71 studierte ich an der Universiät Würzburg zunächst Volks- und Betriebswirtschaftslehre und konnte dort dann im Sommersemester 1971 das Medizinstudium beginnen. Die ärztliche Prüfung konnte ich im August 1978 erfolgreich ablegen.

Vom 1. Oktober 1978 bis 30. September 1979 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Klinik am Hofgarten in Aschaffenburg (Chefarzt Dr. Bredow) und in der BfA-Klinik Franken in Bad Steben (Chefarzt Dr. Buchegger).

Seit dem 1. Oktober 1979 bin ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Miltenberg (Priv. Doz. Dr. Pelzl) tätig.

Sulzbach, den 26.1.1980

Ulrich Prentner

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80